

膵頭部癌・遠位胆管癌の鑑別診断を可能とするタンパク質バイオマーカーの同定

著者	竹浪 努
号	87
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3772号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00124184

氏 名	たけなみ つとむ 竹浪 努
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 30 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 専攻
学 位 論 文 題 目	膵頭部癌・遠位胆管癌の鑑別診断を可能とするタンパク質バイオマーカーの同定
論 文 審 査 委 員	主査 教授 海野 倫明 教授 古川 徹 教授 江川 新一

論 文 内 容 要 旨

膵癌と胆管癌は本邦において死亡数がそれぞれ 4 番目と 6 番目の悪性腫瘍であり、診断時に遠隔転移を伴うことが多い予後不良な疾患である。通常、膵癌と胆管癌の治療開始前には確定診断を目的として組織生検が行われるが、膵頭部癌と遠位胆管癌は何れも膵頭部領域に発生し、さらに病理組織学的にも類似していることから両疾患の鑑別は困難な場合がある。膵癌と胆管癌では手術や化学療法が異なるため、確定診断を得て治療方針を決定することが非常に重要であり、膵頭部癌と遠位胆管癌を免疫組織化学的に鑑別し得る新規バイオマーカーが必要と考えられた。先行研究ではこれまでに膵癌と胆管癌の手術標本を用いてプロテオーム解析を行い、両疾患に発現しているタンパク質を明らかにしてきた。本研究では、これらの膵癌と胆管癌のタンパク質発現プロファイルを起点として、膵頭部癌と遠位胆管癌の鑑別診断マーカーを同定することを目的とした。まず膵頭部癌 10 例と遠位胆管癌 8 例のプロテオーム解析から 1,820 種類のタンパク質を同定し、続いて半定量比較解析法と G 検定を用いて、遠位胆管癌と比較して膵頭部癌で有意 ($p < 0.01$) に発現を認める 5 種類のタンパク質、同様に膵頭部癌と比較して遠位胆管癌で有意 ($p < 0.01$) に発現を認める 10 種類のタンパク質を絞り込んだ。これらのタンパク質を検証するため、まず膵頭部癌 12 症例と遠位胆管癌 12 症例の検体を対象として 15 種類のタンパク質の免疫組織化学染色を行い、バイオマーカーとして有望な 5 種類のタンパク質、KRT17、ANXA10、TMEM109、PTMS、ATP1B1 を同定した。次に膵頭部癌 72 症例と遠位胆管癌 74 症例を対象として、これら 5 種類のタンパク質の免疫組織化学染色を行い、両疾患に対する診断精度を統計学的に解析した。その結果、膵頭部癌診断に最も精度が高かったタンパク質は KRT17 (感度 76.4%、特異度 71.6%) で、遠位胆管癌の診断に最も精度が高かったタンパク質は PTMS (感度 60.8%、特異度 72.2%) だった。さらに、それらの表現型を組み合わせたバイオマーカーパネルの診断精度を同様に解析した。膵頭部癌の診断に最も有用なバイオマーカーパネルは、KRT17 陽性/ANXA10 陽性/TMEM109 陽性を示す表現型であり、遠位胆管癌の診断に最も有用なバイオマーカーパネルは KRT17 陰性/ANXA10 陰性/PTMS 陽性を示す表現型であった。最後に、それらのバイオマーカーパネルを用いて、術前臨床診断と病理診断が異なった症例を免疫組織化学的に検討したところ、7 例中 6 例で正診が可能であった。本研究では、網羅的プロテオーム解析を起点として、膵頭部癌と遠位胆管癌を免疫組織化学的に鑑別し得る 5 種類の新規タンパク質バイオマーカーと 2 つのバイオマーカーパネルを同定した。生検組織に対する免疫組織化学的検証が必要ではあるが、これらのバイオマーカーが膵頭部癌と遠位胆管癌の鑑別診断に有望であると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 膵頭部癌・遠位胆管癌の鑑別診断を可能とするタンパク質バイオマーカーの同定

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 消化器外科学分野

学籍番号 B4MD5095 氏名 竹浪努

膵癌と胆管癌の治療開始前には確定診断を目的として組織生検が行われるが、膵頭部癌と遠位胆管癌は何れも膵頭部領域に発生し、さらに病理組織学的にも類似していることから両疾患の鑑別は困難な場合がある。膵癌と胆管癌では手術や化学療法が異なるため、確定診断を得て治療方針を決定することが非常に重要であり、膵頭部癌と遠位胆管癌を免疫組織化学的に鑑別し得る新規バイオマーカーが必要と考え研究を立案している。

先行研究で行われたプロテオーム解析の結果から、膵頭部癌と遠位胆管癌から発現していた 1,820 種類のタンパク質に対して、半定量比較解析法と G 検定を行い、膵頭部癌で有意 ($p<0.01$) に発現を認める 5 種類のタンパク質、遠位胆管癌で有意に発現を認める 10 種類のタンパク質を絞り込んだ。候補タンパク質の検証のため、膵頭部癌 12 症例と遠位胆管癌 12 症例の検体を対象として 15 種類のタンパク質の免疫組織化学染色を行い、バイオマーカーとして有望な 5 種類のタンパク質、KRT17、ANXA10、TMEM109、PTMS、ATP1B1 を同定した。次に膵頭部癌 72 症例と遠位胆管癌 74 症例を対象とした免疫組織化学染色を行い、両疾患に対する診断精度を統計学的に解析した。その結果、膵頭部癌診断に最も精度が高かったタンパク質は KRT17（感度 76.4%、特異度 71.6%）で、遠位胆管癌の診断に最も精度が高かったタンパク質は PTMS（感度 60.8%、特異度 72.2%）だった。さらに、候補タンパク質の表現型を組み合わせたバイオマーカーパネルの診断精度を同様に解析した。膵頭部癌の診断に最も有用なバイオマーカーパネルは、KRT17 陽性/ANXA10 陽性/TMEM109 陽性を示す表現型であり、遠位胆管癌の診断に最も有用なバイオマーカーパネルは KRT17 陰性/ANXA10 陰性/PTMS 陽性を示す表現型であった。

本研究は、解剖学的な近接性と病理学的な類似性により鑑別診断が困難である膵頭部癌と遠位胆管癌を免疫組織化学的に鑑別し得る新規タンパク質バイオマーカーおよびバイオマーカーパネルを同定した世界初の研究であり、学位に値すると思われる。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。